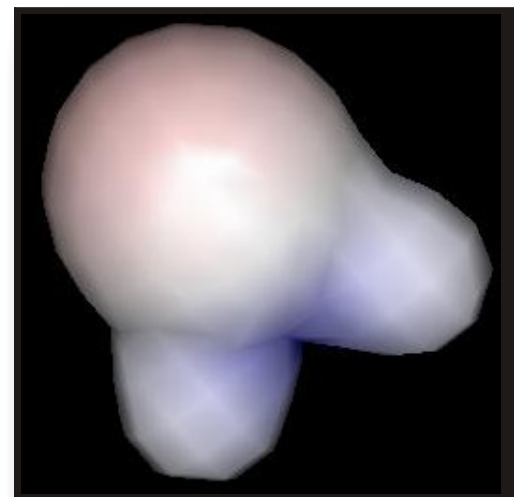
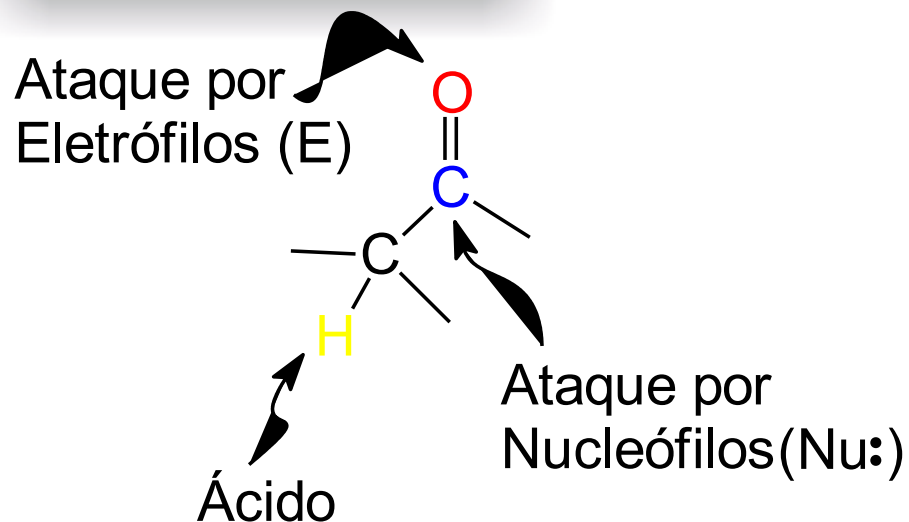
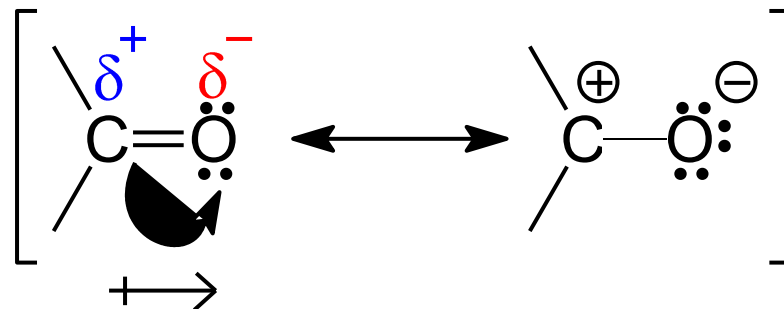
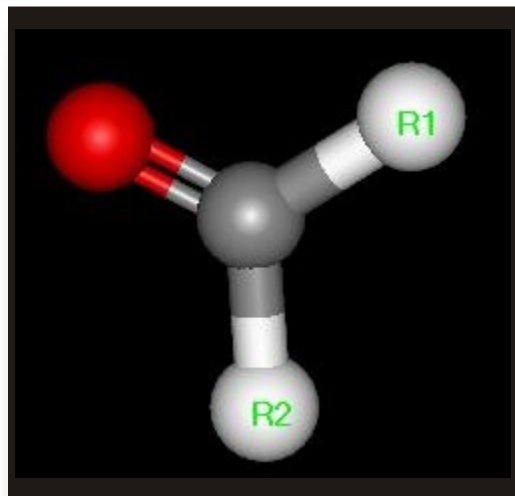
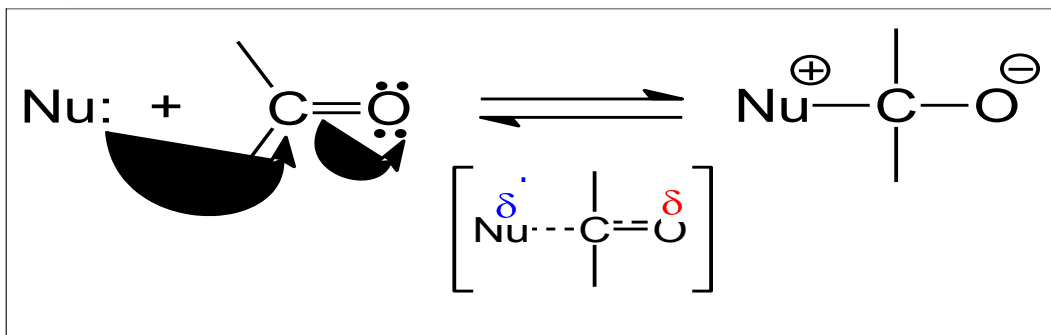


Compostos Carbonílicos

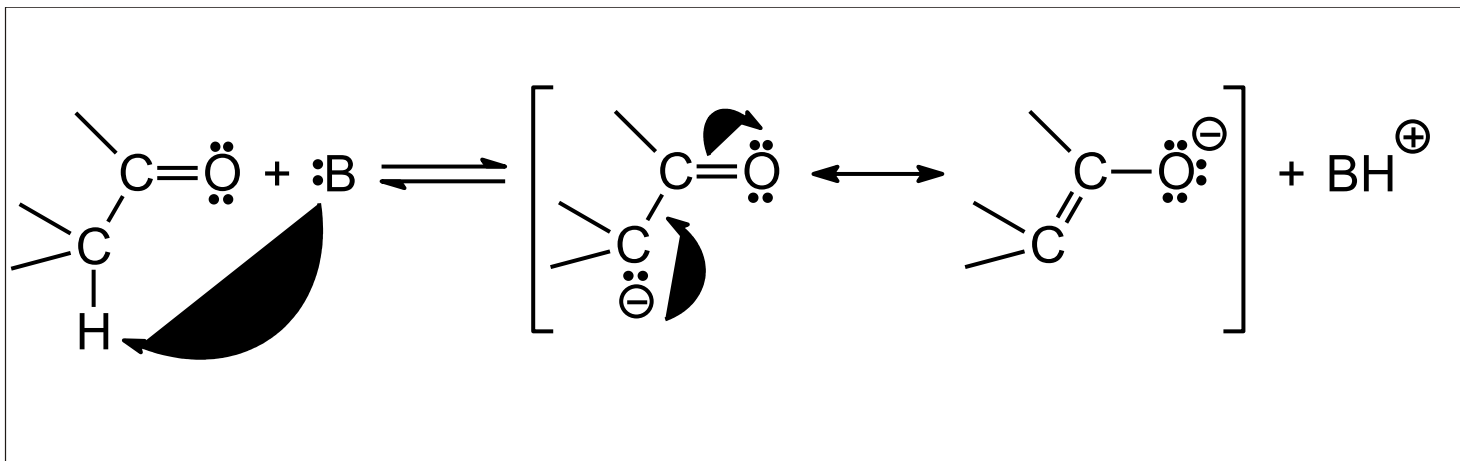


Reatividade

Adição de Nucleófilo (Nu:) ao Carbono Carbonílico

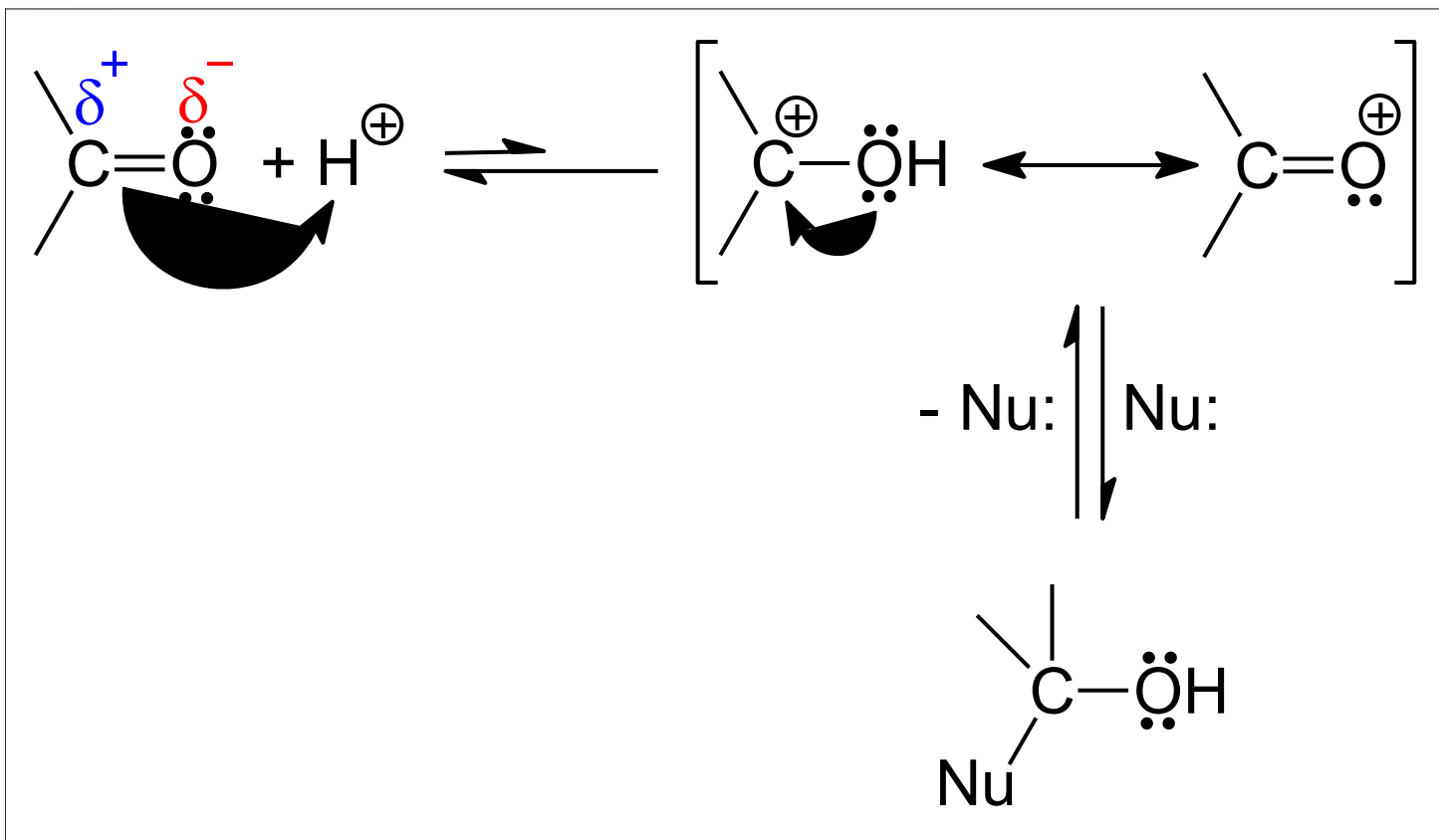


Remoção de próton do carbono adjacente à carbonila



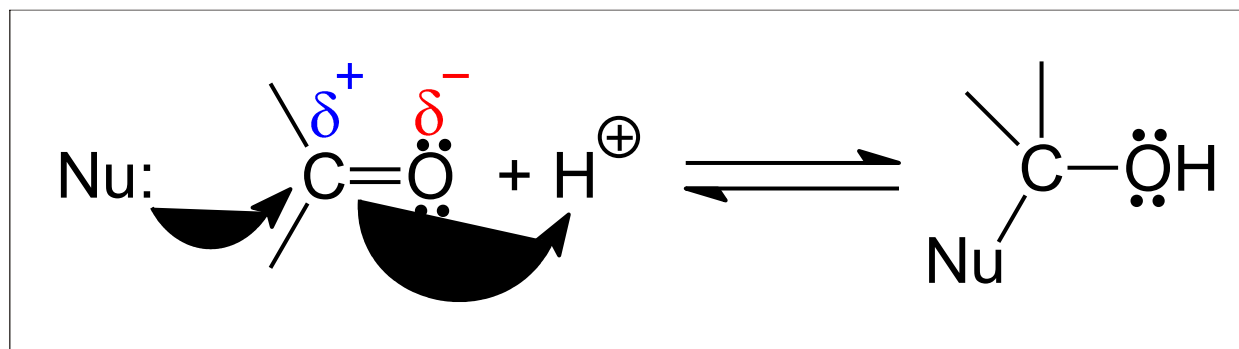
Reação com Nucleófilo

- Protonação Eletrofílica (Meio Ácido)



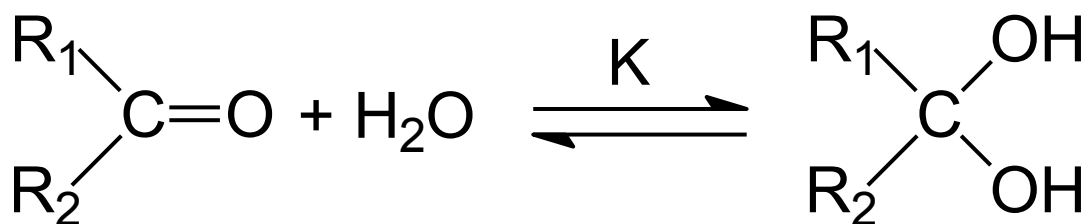
Reação com Nucleófilo

- Transferência de Próton e
- Ataque Nucleofílico Concertados



Adição H-Nu

- Adição de Água: Hidratação



K : em dependência de R_1, R_2

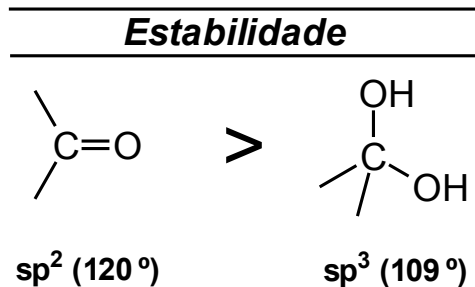
$K \ll 1$: cetonas e aldeídos aromáticos

$K \sim > 1$: aldeídos alifáticos

$K \downarrow$: R_1 e R_2 grupos volumosos e grupos + I | + M
(estabilização da carbonila)

$K \uparrow$: R_1 e R_2 grupos - I | - M
(desestabilização da carbonila)
tensão de anel | cetonas cíclicas

Equilíbrios de Hidratação



- 1-3 : impedimento estérico
 (< 120 - 109° e + 1 alquil)
- 2,4,5: - 1 de (desestabilização de >C = O)
- 2,6,7,8: impedimento estérico
- 3,9,10: eleito - 1 de Cl

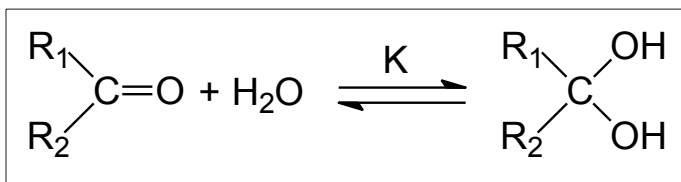


Table 8.1 APPROXIMATE EQUILIBRIUM CONSTANTS AT 25°C FOR THE REACTION
 $\text{R}_1\text{R}_2\text{C}=\text{O} + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{R}_1\text{R}_2\text{C}(\text{OH})_2$

Carbonyl Compound	$K[\text{H}_2\text{O}] = \frac{[\text{R}_1\text{R}_2\text{C}(\text{OH})_2]}{[\text{R}_1\text{R}_2\text{C}=\text{O}]}$ ^a
1 $\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{O} \\ \diagup \\ \text{H} \end{array}$	2×10^3
2 $\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{O} \\ \diagup \\ \text{H}_3\text{C} \end{array}$	1.3
3 $\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{O} \\ \diagup \\ \text{H}_3\text{C} \end{array}$	2×10^{-3}
4 $\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{O} \\ \diagup \\ \text{ClH}_2\text{C} \end{array}$	37
5 $\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{O} \\ \diagup \\ \text{Cl}_3\text{C} \end{array}$	2.8×10^4
6 $\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{O} \\ \diagup \\ \text{CH}_3-\text{H}_2\text{C} \end{array}$	0.71
7 $\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{O} \\ \diagup \\ \text{H}_3\text{C} \end{array}$	0.44 ^b
8 $\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{O} \\ \diagup \\ \text{H}_3\text{C} \end{array}$	0.24 ^b
9 $\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{O} \\ \diagup \\ \text{CHCl}_2 \end{array}$	2.9
10 $\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{O} \\ \diagup \\ \text{CH}_2\text{Cl} \end{array}$	10

^a Except as noted, values are from R. P. Bell, *Advan. Phys. Org. Chem.*, **4**, 1 (1966).

^b P. Greenzaid, Z. Luz, and D. Samuel, *J. Amer. Chem. Soc.*, **89**, 749 (1967).

Mecanismo: Catálise

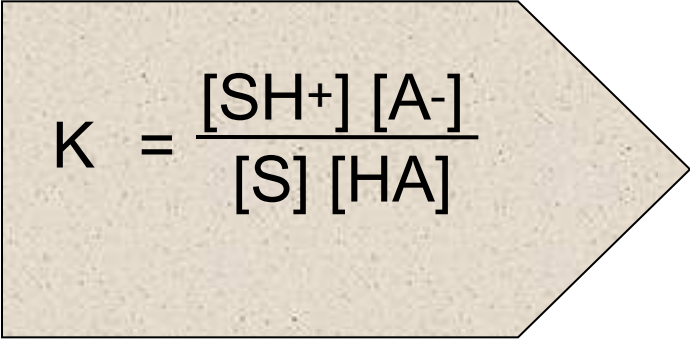
- Catálise ácida geral (CAG) e catálise ácida específica (CAE) são muito importantes nas reações de adição a compostos carbonílicos.
- O que é CAG e CAE ?
 - **CAG**: transferência de próton de **todos os ácidos** presentes no meio é importante para a reação
 - **CAE**: somente a transferência a partir de **H_3O^+** é importante para a reação.

CAE e CAG - I

- Catálise Ácida



$$v = k_r [SH^+]$$


$$K = \frac{[SH^+] [A^-]}{[S] [HA]}$$

$$v = \frac{k_r [S] [H_3O^+]}{K_a^{SH^+}}$$

Dedução da equação de velocidade

$$K = \frac{[SH^+][A^-] \cdot x[H_3O^+]}{[S][AH] \cdot x[H_3O^+]} \Rightarrow K = \frac{[SH^+][A^-][H_3O^+]}{[S][H_3O^+][AH]}$$

$$v = k_r [SH^+]; [SH^+] = K \frac{[S][HA]}{[A^-]}$$

$$v = k_r \frac{K_a^{AH}}{K_a^{SH^+}} [S] \frac{[AH] \cdot x[H_3O^+]}{[A^-] \cdot x[H_3O^+]}$$

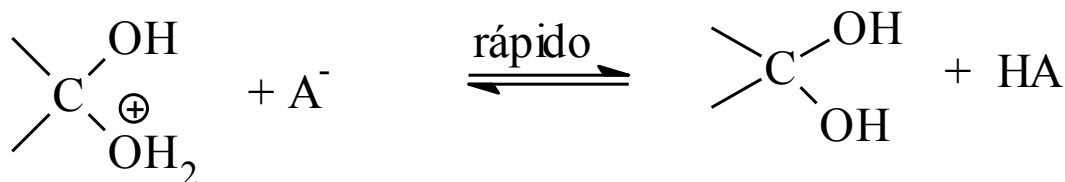
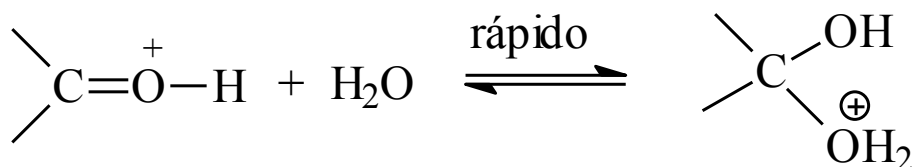
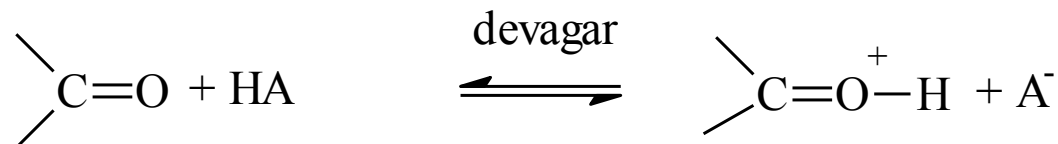
$$v = \frac{k_r}{K_a^{SH^+}} [S][H_3O^+]$$

The diagram illustrates the derivation of the rate equation for specific acid catalysis (CAE). It shows the equilibrium between the substrate (S) and the protonated substrate (SH⁺), the equilibrium between the acid catalyst (AH) and its conjugate base (A⁻), and the rate-determining step (k_r) where the substrate reacts with the protonated acid catalyst (SH⁺). The final equation shows that the rate (v) is proportional to the concentration of the substrate (S) and the concentration of hydronium ions (H₃O⁺), and is independent of the concentration of the acid catalyst (AH).

A velocidade da reação depende somente do pH e não da [AH], nem do pK_a do ácido catalisador.

Este esquema cinético indica Catálise Ácida Específica (CAE).

Proposta de Mecanismo para Catálise Ácida Geral (CAG): *transferência de próton no passo limitante.*



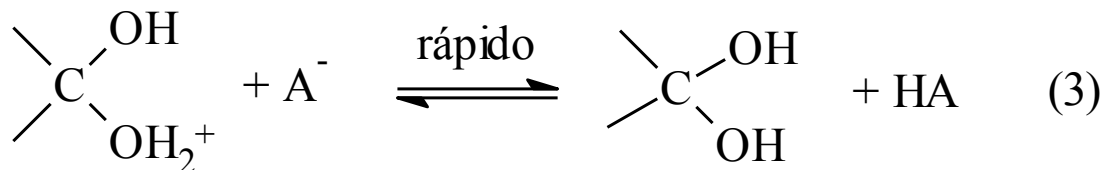
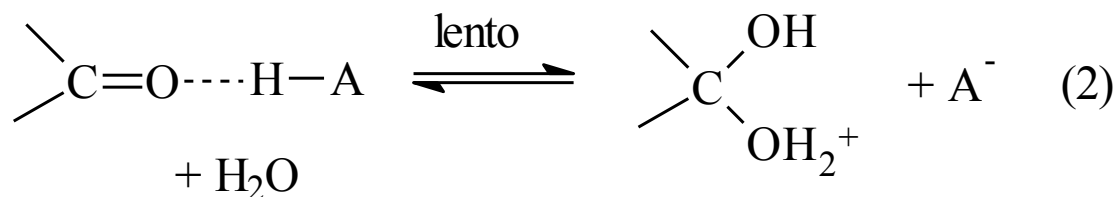
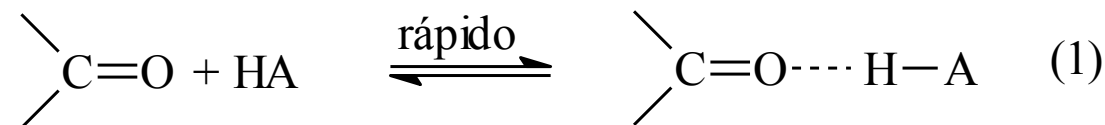
Para se poder obter **CAG** neste esquema, o primeiro passo teria que ser *lento*.
porém: transferência de próton entre heteroátomos (O, N etc.) é “normalmente” controlada por difusão quando o equilíbrio é favorável na direção da transferência.

- **o esquema acima não pode explicar CAG**

CATÁLISE ÁCIDA GERAL NA HIDRATAÇÃO

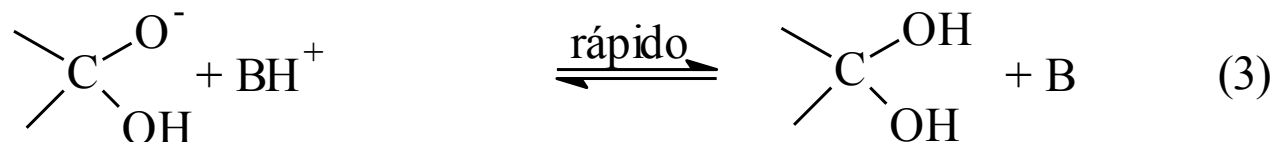
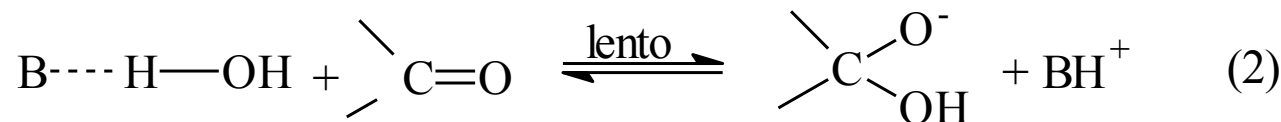
Lei geral de velocidade: $k_{\text{cat}} = k_o + k_{\text{H}^+} [\text{H}_3\text{O}^+] + k_1 [\text{HA}_1] \dots k_n [\text{H}_{\text{An}}]$

MECANISMO:



No passo 2, ocorre a transferência de H⁺ e o ataque nucleofílico da H₂O em um *processo concertado* (ou seja, um “outro” processo ocorre “junto” com a transferência de H⁺ e este passo “pode” ser lento.)

CATÁLISE BÁSICA GERAL (CBG) NA HIDRATAÇÃO



O mecanismo é análogo ao da CAG. No passo limitante ocorre a transferência de próton (neste caso do nucleófilo água para a base) de maneira concertada com o ataque nucleofílico ao composto carbonílico.

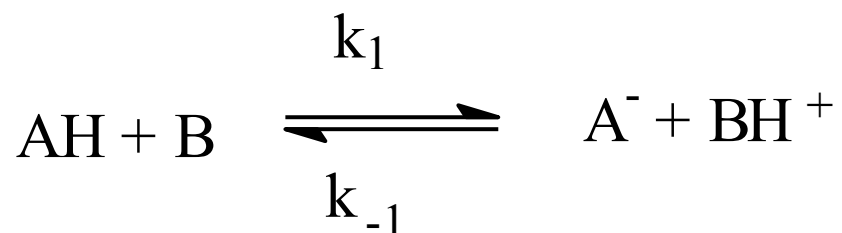
A reação inversa é constituída por CBE no passo (3); CAG no passo (2).

LEI DE CATÁLISE DE BRØNSTED

- aplicado para ácidos de carbono com $pK_a > 30$;

princípio: existe uma relação entre a velocidade de transferência de H^+ de um ácido AH para uma base B com os valores de pK_a de AH e HB (o ácido correspondente da base B).

relação: [cinética $\leftrightarrow$ termodinâmica]



Princípio: a base B retira o H^+ *mais rapidamente* do ácido AH *mais forte*:

$$k \sim K_a \text{ de AH}$$

- com isso existe a possibilidade de obter K_a a partir de medidas cinéticas;
- este método é usado para a determinação de valores de pK_a de ácidos fracos;

$$k = C K_a^\alpha$$
$$\log k = \alpha \log K_a + \log C$$

Constitui uma relação *empírica* de energia livre; necessita de *verificação experimental*.

Transferência de H^+ de ácidos A_nH para uma base B

$$\frac{\log k_n - \log k_1}{\log k_n} = \frac{\alpha (\log K_n - \log K_1)}{\alpha \log K_n + \log C}$$

•um certo ácido AH_1 é utilizado como padrão.

α é a **constante de proporcionalidade** que expressa a **sensibilidade** da constante de velocidade **k** à **mudanças** no valor do **pK_a**:

α **pode ter, normalmente, valores entre o 0 e 1:**

$\alpha = 0$: **k não depende do pK_a**

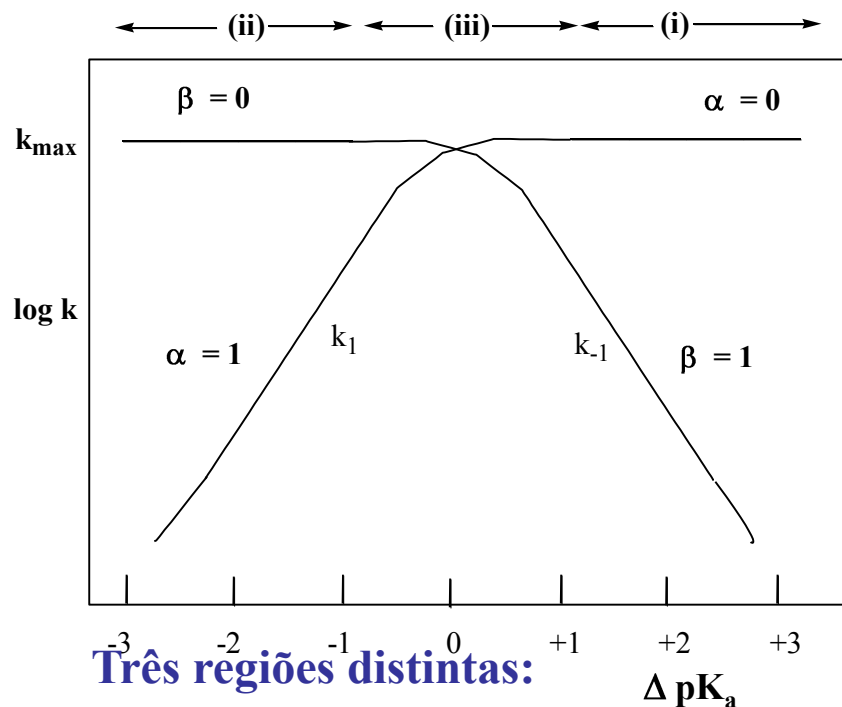
$\alpha = 1$: **k $\sim$ pK_a; k depende “fortemente” do pK_a do ácido**

Limitações:

A posição do estado de transição (ET) não deve mudar: somente deve ser válido para pequenas mudanças no pK_a (postulado de Hammond) mudança na posição do ET implicaria numa variação de α : $\rightarrow$ correlação não linear.

porém: para ácidos de carbono estruturalmente similares, o valor de α varia muito pouco com o pK_a.

TRANSFERÊNCIA DE H⁺ ENTRE HETEROÁTOMOS



Três regiões distintas:

(i) $pK_a(\text{HA}) \ll pK_a(\text{HB})$

$k_1 = k_{\text{DIF}} = \text{const.}$ (k_1 não depende de $pK_a(\text{HA})$)

$\alpha = 0$

k_{-1} : catálise básica de A^- ; como $k_1 = \text{const.}$: $\log k_{-1} = C - \beta \Delta pK_a$;

$\beta = 1$

(ii) $pK_a(\text{HA}) \gg pK_a(\text{HB})$

k_1 : catálise básica de B^- ; como $k_{-1} = \text{const.}$: $\log k_1 = C + \alpha \Delta pK_a$

$\alpha = 1$

$k_{-1} = k_{\text{dif}} = \text{const.}$; (k_{-1} não depende de $pK_a(\text{HA})$)

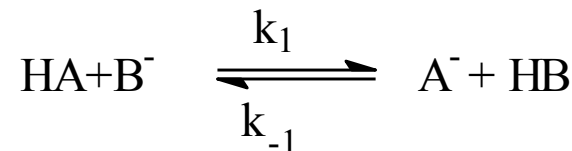
$\beta = 0$

(iii) $pK_a(\text{HA}) \sim pK_a(\text{HB})$

α e β entre 0 e 1

$\alpha + \beta = 1$;

$\beta = 1 - \alpha$



$$\log k_1 - \log k_{-1} = \log K = \log \frac{K_a(\text{HA})}{K_a(\text{HB})} = \Delta pK_a$$

Postulado de Hammond: reações exotérmicas e endotérmica:

<i>Endotérmico:</i>	$pK_a^{HX} \gg pK_a^{HY}; \Delta G^\ddagger \sim \Delta G_p^0;$ H^+ “quase” completamente transferido no ET *reação inversa <i>exotérmica</i> :	$\alpha \sim 1$ $\beta = 0$
<i>Exotérmico:</i>	$pK_a^{HX} \ll pK_a^{HY}$ H^+ muito pouco transferido no ET * reação inversa <i>endotérmica</i> :	$\alpha = 0$ $\beta \sim 1$

CATÁLISE GERAL NA HIDRATAÇÃO

Lei geral de velocidade:

$$k_{\text{cat}} = k_0 + k_{H^+} [H_3O^+] + k_1 [HA_1] \dots k_n [H_{An}]$$

com: $\log k_n = \alpha \log K_{An} + \log C$

$$v \sim [HA] \text{ e } v \sim pK_a^{HA} \quad (\text{em } pH = \text{const.}) \text{!!!!!!!!!!!!!!}$$

Experimental: determinar v versus [tampão], obtendo-se k_n ;
determinar v versus pK_a^{HA} ; obtendo-se α .

Significado de α :

α : medida para a sensibilidade de uma reação à força do ácido catalisador e indica também a estrutura do ET em relação à transferência do próton:

$\alpha \sim 0$: ET precoce; $\alpha \sim 1$: ET tardio.

catálise básica: análogo $\Rightarrow \beta: \log k_n = -\beta \log K_a(BH) + \log C'$

Diagrama de Energia Potencial da Adição Nucleofílica à Carbonila

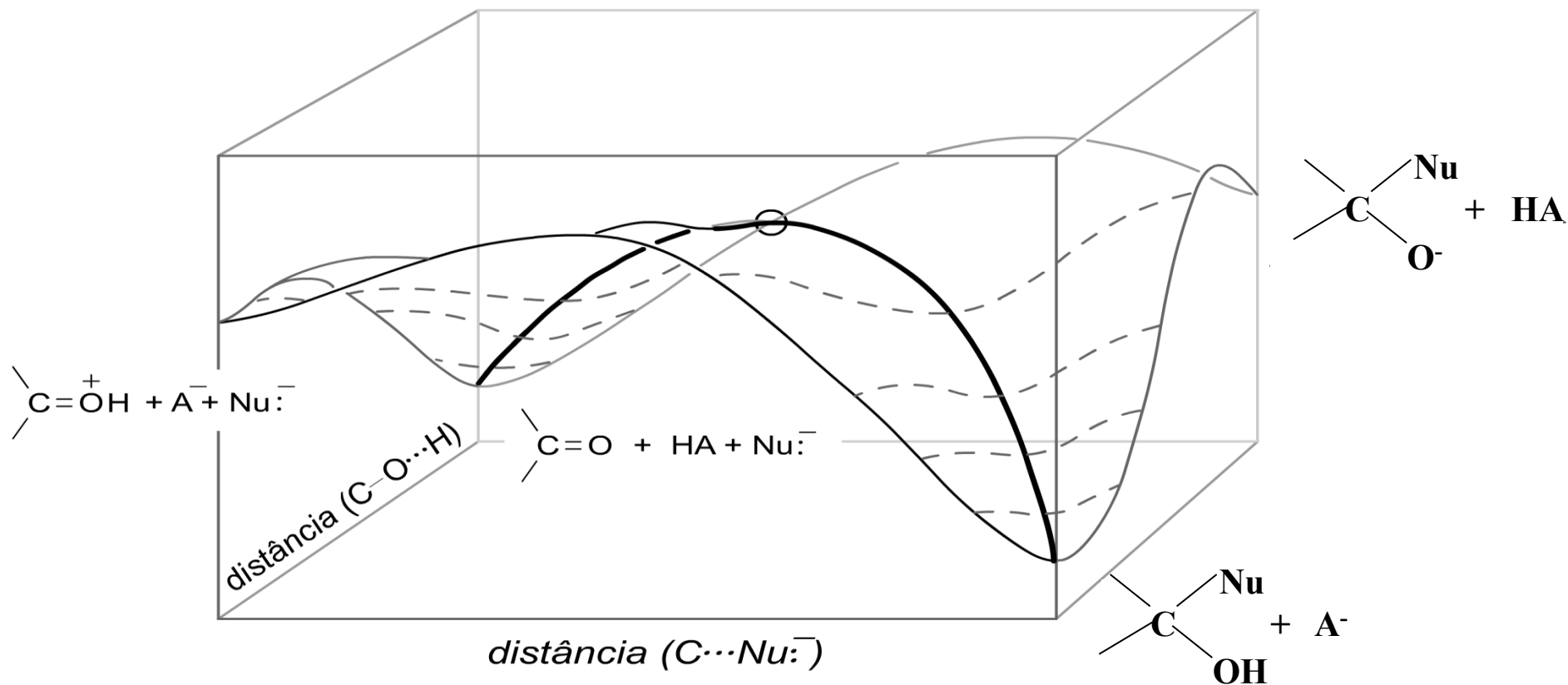


Figura 1: Superfície de energia da adição nucleofílica de Nuc à carbonila com a transferência concertada de um próton a partir de um ácido HÁ. O caminho de energia mais baixa é indicado pelo traço. O estado de transição é indicado por um círculo.

Diagrama Bidimensional da Adição Nucleofílica à Carbonila

• *projecção da Figura 1 para os eixos X-Y;*

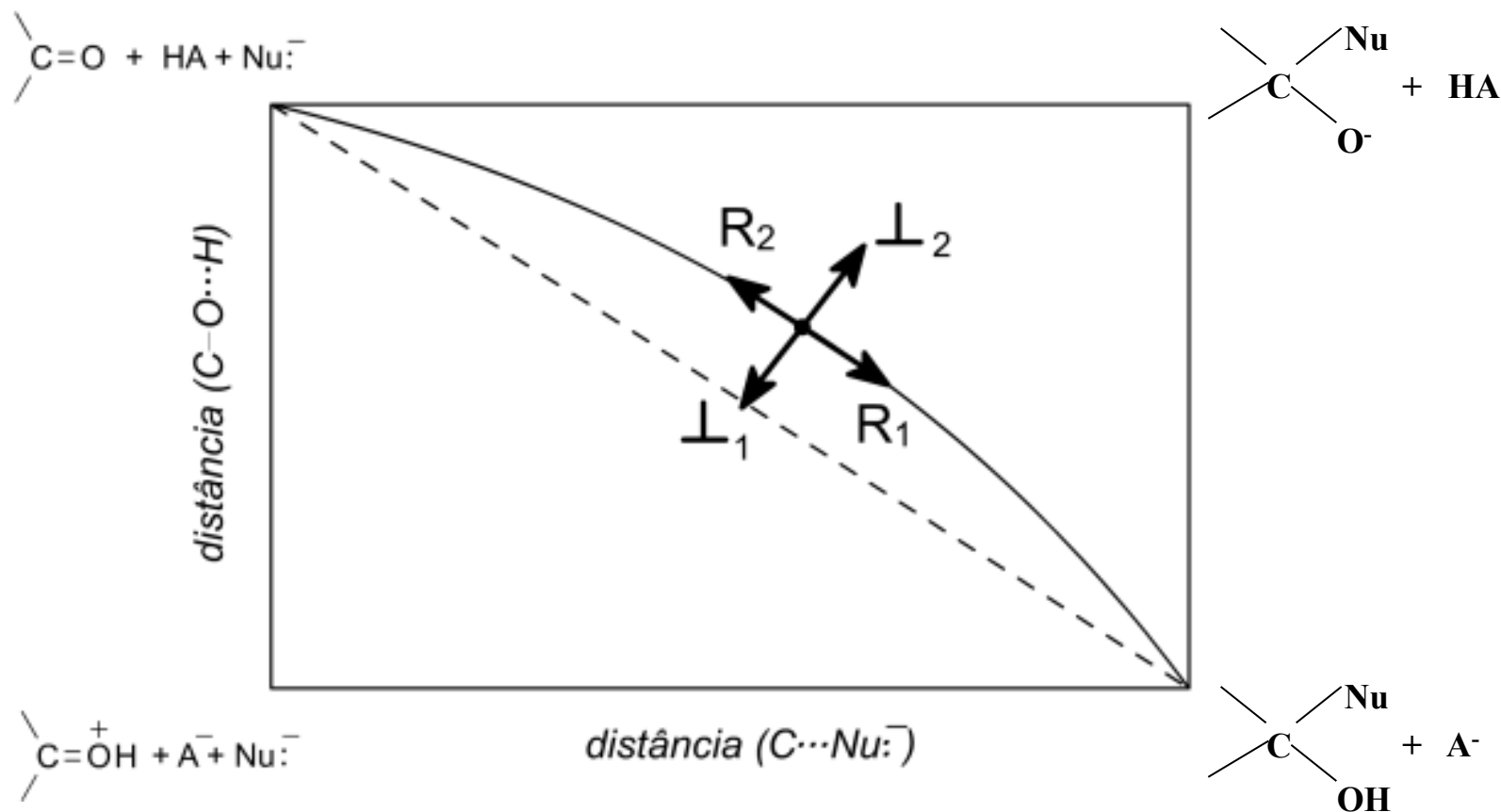


Figura 2: Diagrama bidimensional da adição nucleofílica de Nuc à carbonila com a transferência concertada de um próton a partir de um ácido HÁ; projecção da Figura 1 no plano X-Y. O círculo cheio corresponde ao estado de transição e os vetores R e ⊥ às forças que deslocam o estado de transição “dentro da coordenada de reação (R₁ e R₂) e perpendicular à coordenada de reação (⊥₁ e ⊥₂).

Utilização de um ácido mais forte na reação:

(i) facilita movimento R_1 (plano da ligação C-O H)

→ ET deslocalizado em direção contrária, R_2 “*reacting bond rule 1*”
($\cong$ postulado de Hammond)

(ii) facilita movimento em direção $\perp_1$: movimento perpendicular a curva de reação: → ET deslocado em direção $\perp_1$: “*reacting bond rule 2*”;

• soma dos deslocamentos: $\neq$ em posição *

A extensão de transferência de H^+ é pouco modificada devido à concorrência simultânea do ataque nucleofílico:

α muda pouco $\Rightarrow \log k$ vs. $pK_a^{(HA)}$ é linear para ampla faixa de $pK_a^{(HA)}$;

Abordagem mais simples: $\perp_1$

(i) transferência de H^+ mais exotérmica: ET precoce (Hammond): → direção R_1

(ii) caminho da reação deslocado em direção à formação da ligação C=O ---- H:
→ direção $\perp_1$

REACTING BOND RULES

sistemizam o efeito de uma (pequena) mudança estrutural sobre e $\neq$ de uma reação;

RULE 1: *mudança influencia a “**ligação que reage**”.*

•força exercida “dentro da “ coordenada de reação (CR) sobre a ligação em formação:

(i) mudança **dificulta** a formação: ET mais **tardio**; direção $\rightarrow$

(ii) mudança **facilita** a formação : ET mais **precoce**; direção $\leftarrow$

•**ET deslocado na direção contrária à força exercida pela mudança estrutural.**
 $\cong$ Hammond

RULE 2: *mudança influencia a “**ligação que não reage diretamente**”.*

•força perpendicular à CR $\Leftarrow$ (vibração de estiramento facilitado / dificultado)

Estiramento facilitado ou dificultado pela mudança estrutural:

força em uma direção: **deslocamento do ET na *mesma* direção**

(i) estiramento **facilitado** : **força $\rightarrow$:** **ET $\rightarrow$**

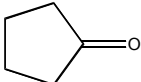
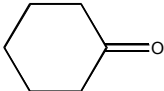
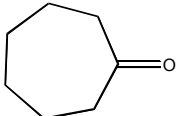
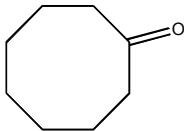
(ii) estiramento **dificultado**: **força $\leftarrow$:** **ET $\leftarrow$**

RULE 3: Mudanças estruturais que afetarem **ligações reatantes** (que são dentro da C.R.) tem **efeito maior** que estas que atingem ligações não reatantes;
A influência é maior quando ligações encontram-se na proximidade do centro reacional.

ADIÇÃO DE HCN:

Aplicação sintética: α - hidroxíácidos)

$$\text{>C=O} + \text{HCN} \xrightleftharpoons{\text{K}} \text{>C(OH)C}\equiv\text{N}$$

R ₁	R ₂	K
C ₆ H ₅	H	220
<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₅	H	110
C ₆ H ₅	CH ₃	0,77
CH ₃	CH ₃	33
CH ₃	C ₂ H ₅	38
CH ₃	<i>i</i> -C ₃ H ₇	64
CH ₃	<i>t</i> -C ₄ H ₉	32
		48
		1000
		7,7
		1,2

• *K* mais favorável que na hidratação;

aldeídos:

K alta (menos impedimento estérico); *p*-CH₃ efeito eletrônico;

cetonas aromáticas:

estabilização da carbonila *K* baixa;

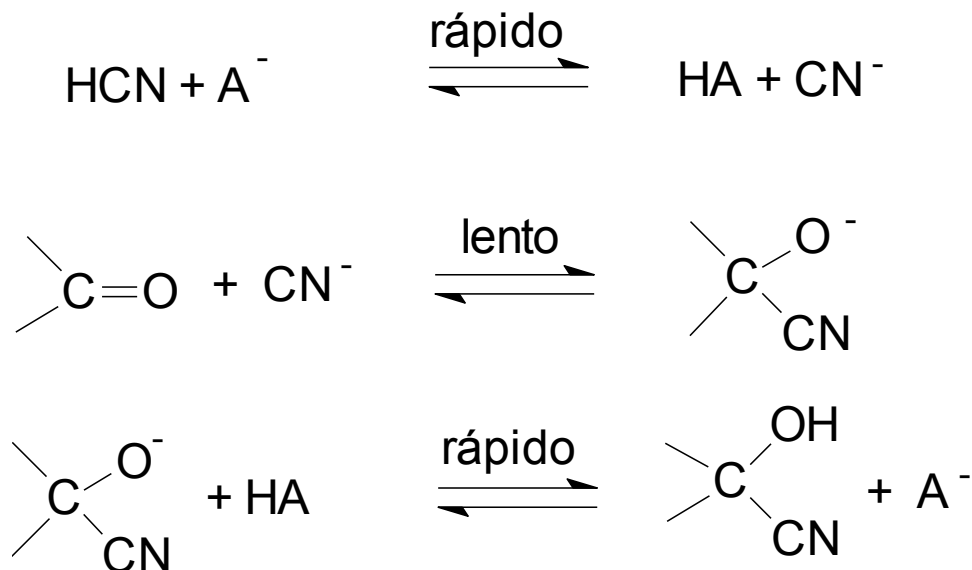
grupos alquila:

efeito principalmente no carbono α ;

cetonas cíclicas:

anel de 5 e 6: tensão de anel no composto carbonílico (C-sp³),
menos tensão de anel na ciano-hidrina (C-sp³): anel de 6 *sem* tensão de
anel na ciano-hidrina: **K alta.**

Mecanismo geral da Adição de HCN a Compostos Carbonílicos:



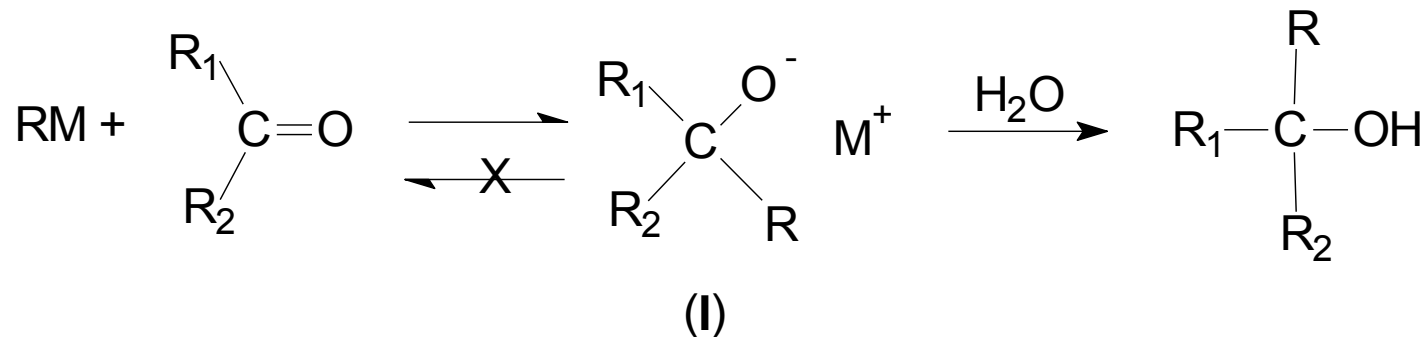
$$v = k [\text{>C=O}] [\text{CN}^-]$$

Esta transformação é uma das primeiras reações orgânicas elucidadas mecanisticamente (Lapworth, 1903)

- A reação é sujeita a CBE (vide mecanismo).
- Catálise ácida tem menos importância (porque ??).

ADIÇÃO DE REAGENTES ORGANO-METÁLICOS E REDUÇÃO

REAGENTES ORGANO-METÁLICOS:



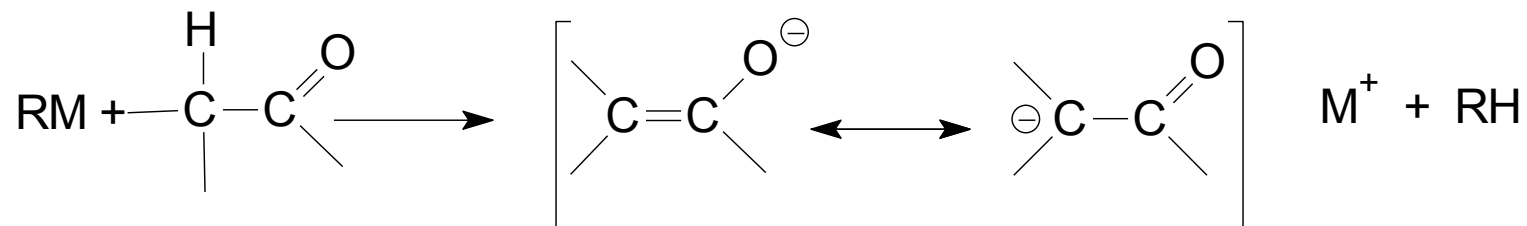
R - M:	Produto de adição I:
$\begin{array}{c} \\ -\text{C}^\ominus \\ \end{array}$: base de Lewis forte e mole M^+ : ácido de Lewis duro (Li, Mg^{2+} ...)	R-O⁻ : base de Lewis menos forte e dura: ligação de R-O⁻ com M⁺ energeticamente <i>mais favorável</i> K deslocado completamente para a direita reação essencialmente <i>irreversível</i>

Complicações na adição de compostos organometálicos à compostos carbonílicos:

(i) H α na carbonilila:

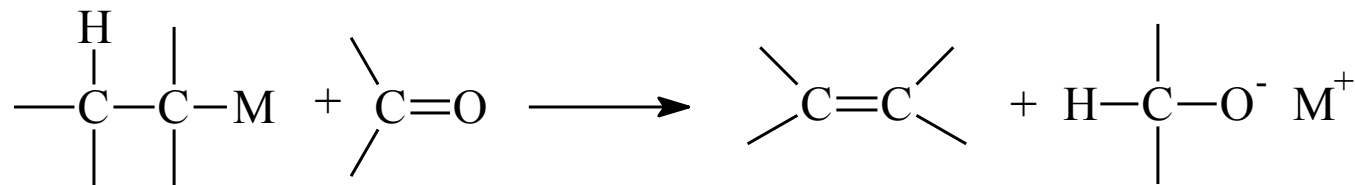
formação do *enolato*

RM como base



(ii) H α no RM:

redução do composto carbonílico

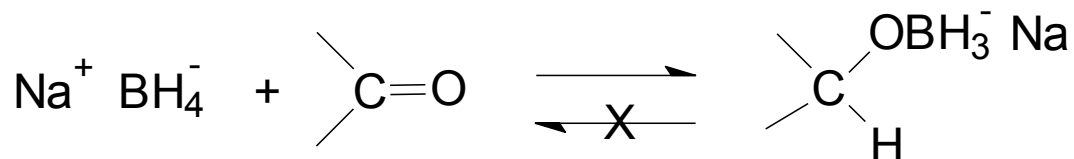


—————> RM como doador do ion hidreto (reductor)

REDUÇÃO

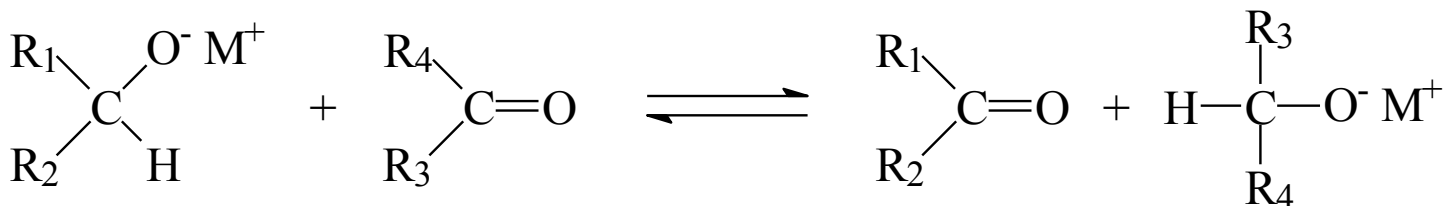
(i) Com hidretos metálicos complexos: Na BH₄, LiAlH₄ etc.

essencialmente adição de H[⊖]



- O oxigênio carbonílico ocupa o lugar de coordenação do H⁻, no hidreto complexo; os outros hidretos ainda são disponíveis.
- a reação é essencialmente *irreversível* e normalmente não há a ocorrência de reações laterais.

(ii) Redução de Meerwein-Ponndorf



- consiste de uma adição de hidreto a partir do alcóolato ao composto carbonílico;
- o alcóxido sofre “adição inversa” e é *oxidado* (oxidação de *Oppenauer*).

Deslocamento do equilíbrio:

uso de *excesso* de um dos reagentes.

REATIVIDADE

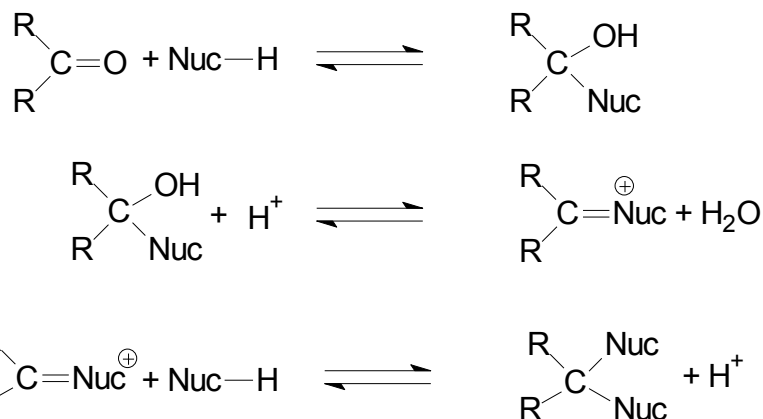
Redução com BH_4^- : irreversível

$R_1 =$	$\begin{array}{c} R_1 \\ \diagdown \\ C=O \\ \diagup \\ R_2 \end{array}$	$R_2 =$	$k_2 \times 10^4 \text{ (M}^{-1}\text{s}^{-1}\text{)}$
Ph		H	12400
Ph		Ph	1,9
Ph		CH_3	2,0
CH_3		CH_3	15,0
	$-(\text{CH}_2)_3-$		264
	$-(\text{CH}_2)_4-$		7
	$-(\text{CH}_2)_5-$		164

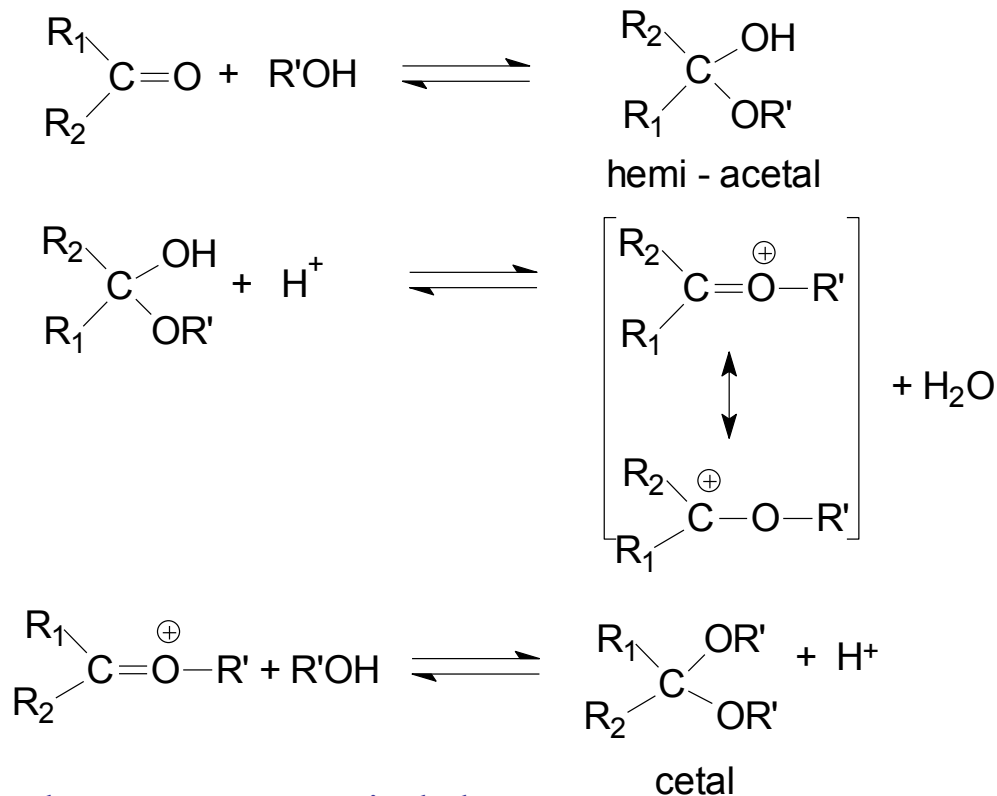
- impedimento estérico (sp^2 ($< 120^\circ$) $\rightarrow$ sp^3 ($< 109^\circ$);
- conjugação C=O com o Ph (estabilização da carbonila);
- tensão de anel na ciclo-butanona (menor na ciano-hidrina);
- interações “eclipsadas” na ciano-hidrina da ciclo-pentanona.

REAÇÕES DE ADIÇÃO / ELIMINAÇÃO COM NUCLEÓFIOS DE OXIGÊNIO

Mecanismo Geral:



Reação com álcoois: Acetais e Cetais



• a formação do cetal é catalisado por **ácido** (*não por base*) $\Rightarrow$ **eliminação de água**

• cetais estáveis em condições neutras ou básicas; reação inversa em meio ácido;

• hemi-cetais não são estáveis suficientes normalmente para serem isolados;

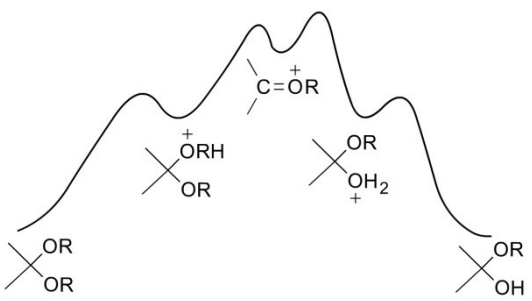
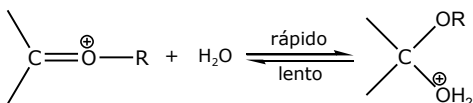
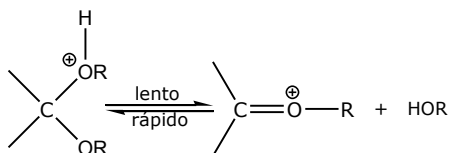
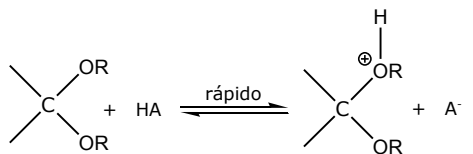
• **porém**: hemi-cetais cíclicos de açúcares estáveis, exemplo: α e β -glicose:

• mutarotação; medindo a velocidade de conversão pela rotação ótica;

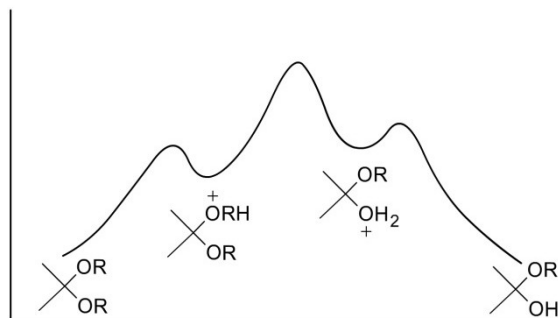
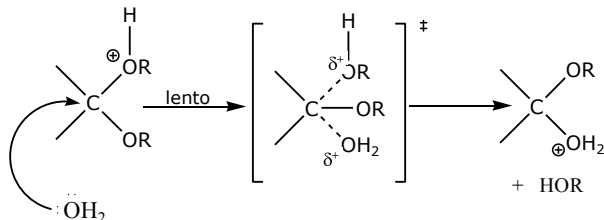
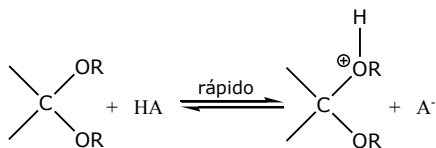
• o mecanismo do 2º passo pode ser melhor estudado na reação inversa.

Mecanismos da Hidrólise de Acetais / Cetais

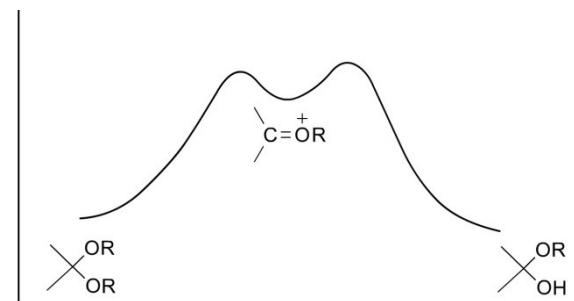
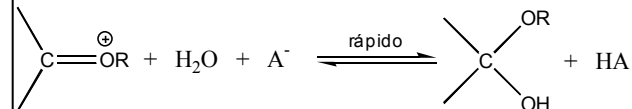
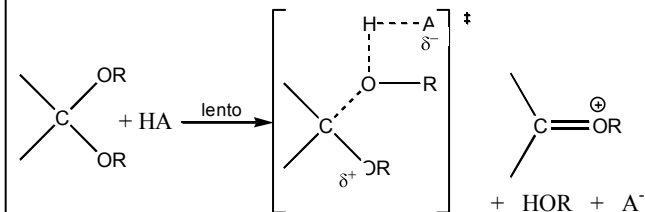
A-1



A-2



S_E2



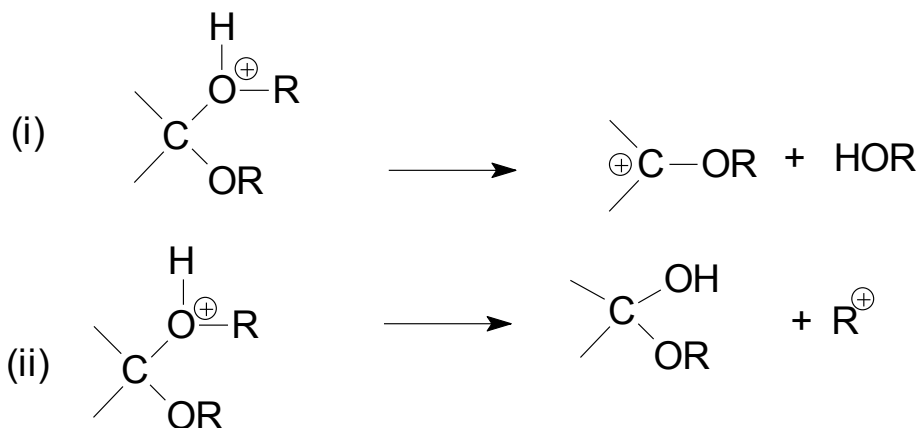
A-1: catálise ácida unimolecular, análogo a S_N1; formação de carbocátion;

A-2: catálise ácida bimolecular, análogo a S_N2; substituição de ROH por H₂O;

S_E2: substituição bimolecular pelo próton no oxigênio do –OR.

Mecanismos da Hidrólise de Acetais / Cetais

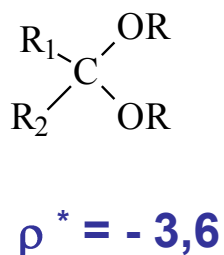
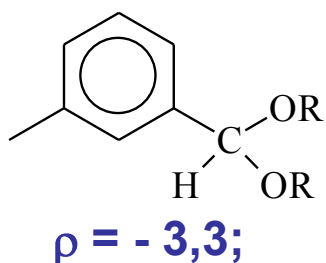
• dois tipos de clivagem possíveis:



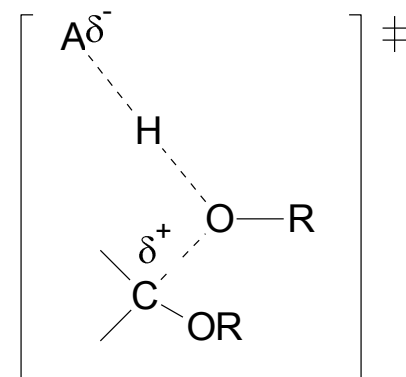
- ocorre sempre a clivagem da ligação O - C carbonila (i) e não da ligação O - C (alquil), mesmo com R que forma carbocátion estável;
- estudos com R quiral (retenção da configuração) e com ^{18}O confirmam este mecanismo.

O mecanismo A-1, é aquele que é observado normalmente : CAE

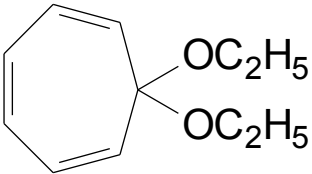
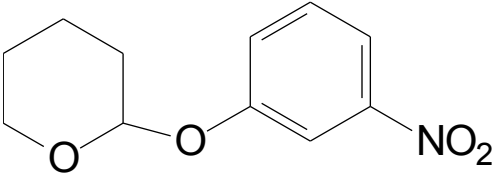
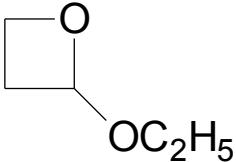
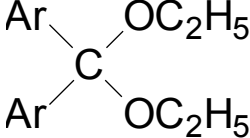
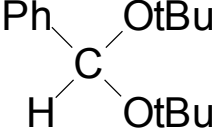
• correlações de Hammett (ρ) e Taft (ρ^*) :



CAG: Mecanismo S_E2

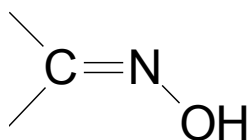
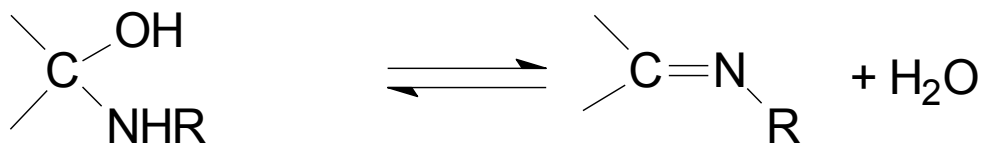
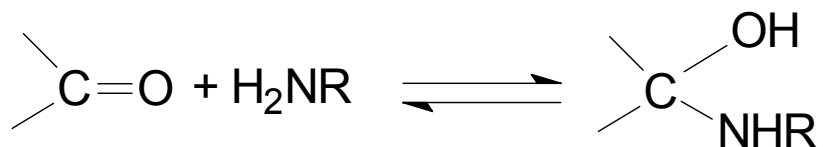


CAG encontrada experimentalmente só em exemplos específicos:

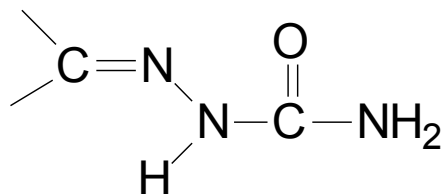
	formação de um carbo-cátion extremamente estável: tropílio - aromático
	muito bom grupo de partida
	alívio de tensão de anel
	estabilização do carbo-cátion pelas fenilas
	estabilização do carbo-cátion pela fenila e alívio de tensão estérica dos grupos t-Bu;

ADIÇÃO DE NUCLEÓFIOS DE NITROGÊNIO

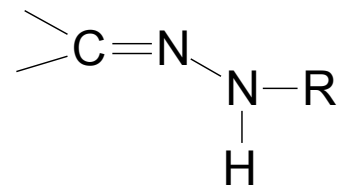
Formação da Iminas:



oximas



semicarbazonas

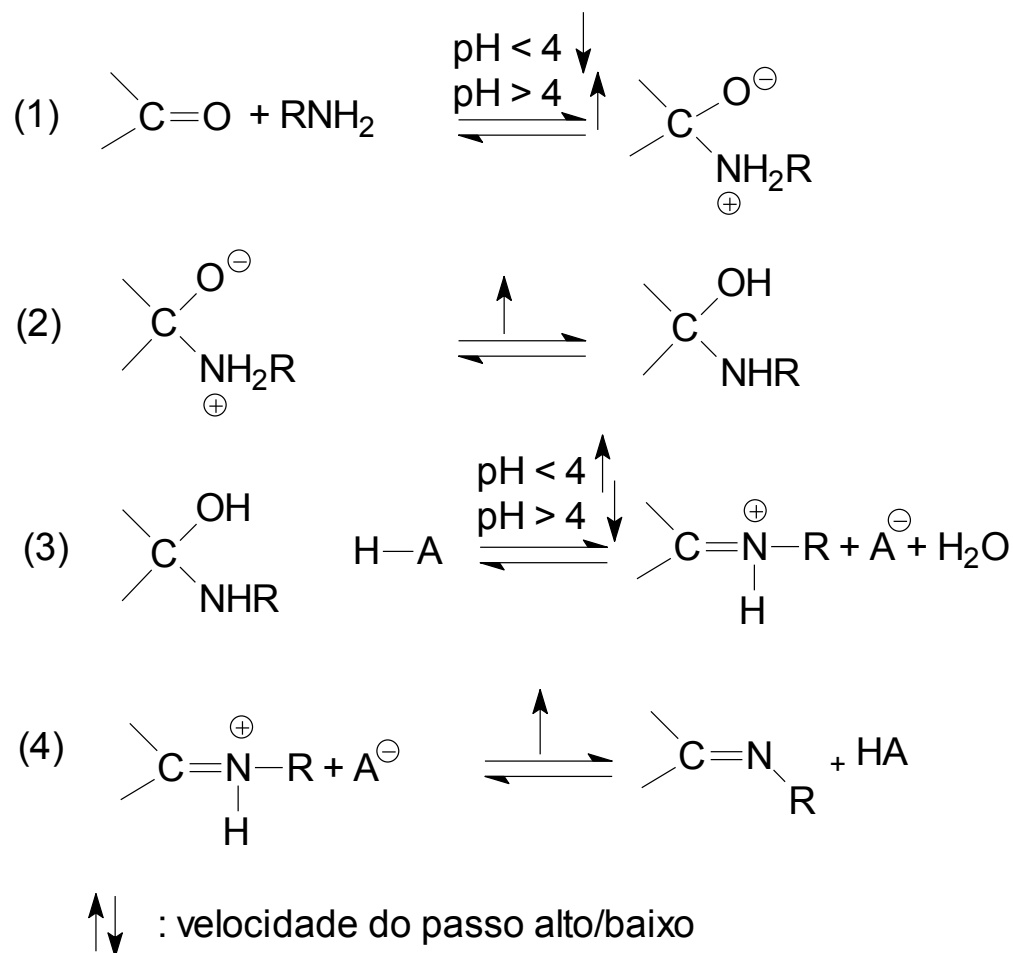


hidrazonas

Mecanismo Geral

pH: 5-7: passo 3 limitante:
CAG: $\alpha \sim 0.75$

pH < 4: passo 1 limitante:
[RNH₂] livre baixa



Formação de Oximas:

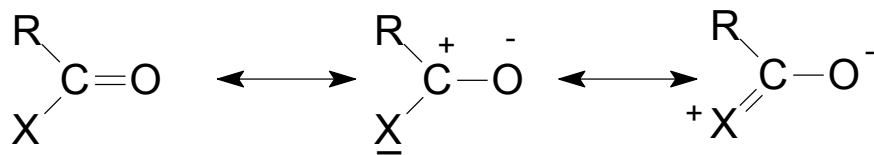
perfil de pH

O perfil de pH mostra uma curva de máximo, com **máximo de k_{obs} em pH = 4,0** e velocidades de reação (k_{obs}) muito mais baixos em pH 1 e 7.

REAÇÕES DE DERIVADOS DE ÁCIDOS CARBOXÍLICOS

Reatividade:

- derivados de ácidos carboxílicos são geralmente menos reativos frente adição nucleofílica de que aldeídos e cetonas;
- Efeito estabilizador de substituintes em relação aos aldeídos e cetonas:



X: NH₂, OR, OH :

estabilização π (+M) alta e efeito -I baixo:
mais estáveis

X: $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{O}-\text{C}-\text{R} \end{array}$, Cl, etc.

estabilização π (+M) baixa e efeito -I alto:
menos estáveis

Os mecanismos de “interconversão de derivados de ácidos carboxílicos” são mais estudados utilizando-se a **hidrólise de ésteres** (devido à importância biológica).

Mecanismos Gerais de Hidrólise de Ésteres

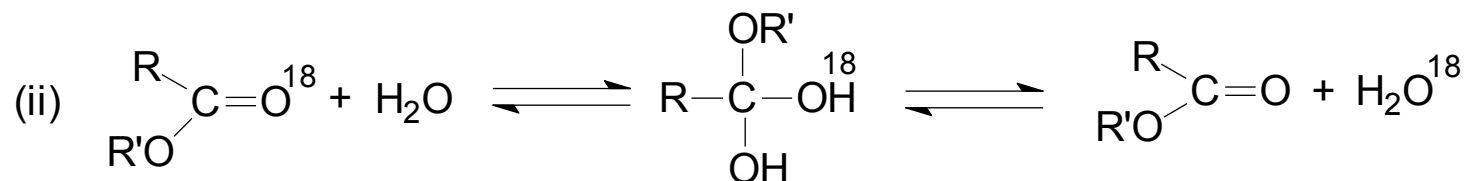
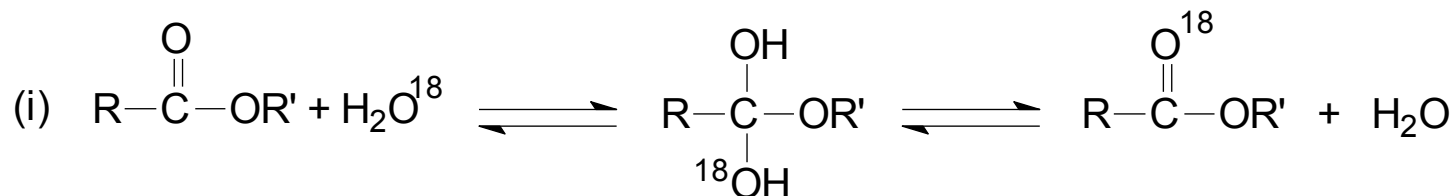
- catálise ácida e básica ($K \rightarrow$, carboxilato)
- $A_{AC}2$; $B_{AC}2$ mecanismos mais comuns,



R' com carbono assimétrico

R' alílicos: rearranjos

intermediário **tetra-hedral**: marcação na água (i) ou no éster (ii)



Estes experimentos (i) e (ii) comprovam que a reação ocorre através de um intermediário tetraedral:

- (i) incorporação de ^{18}O ao reagente éster (reação inversa do intermediário tetraedral);
- (ii) incorporação de ^{18}O na água pela reação inversa.

Os mecanismos de Hidrólise de Ésteres I

Clivagem	Abreviação*	Mecanismo
Acil-oxigênio	A_{AC2}	$ \begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{C}=\text{OH}^{\oplus} \\ \\ \text{R}'\text{O} \end{array} + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \begin{array}{c} \text{R} \quad \text{OH} \\ \quad \\ \text{C} \\ \quad \\ \text{R}'\text{O} \quad \text{OH}_2^{\oplus} \end{array} \rightleftharpoons \begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{C}=\text{OH}^{\oplus} \\ \\ \text{OH} \end{array} + \text{R}'\text{OH} $
	B_{AC2}	$ \begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{R}'\text{O} \end{array} + \text{OH}^- \rightleftharpoons \begin{array}{c} \text{R} \quad \text{O}^- \\ \quad \\ \text{C} \\ \quad \\ \text{R}'\text{O} \quad \text{OH} \end{array} \rightleftharpoons \begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{O}^- \end{array} + \text{R}'\text{OH} $
	A_{AC1}	$ \begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{R}-\text{OH}^{\oplus} \end{array} \rightleftharpoons \text{R}-\text{C}^{\oplus}=\text{O} + \text{R}'\text{OH} \xrightleftharpoons[+\text{H}_2\text{O}]{-\text{H}_2\text{O}} \begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{H}_2\text{O}^{\oplus} \end{array} + \text{R}'\text{OH} $
	B_{AC1}	não observado
	E1_{CB}	$ \begin{array}{c} \ominus \\ \\ \text{C} \\ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{R}'\text{O} \end{array} \longrightarrow \text{RO}^- + \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{C}=\text{C}=\text{O} \end{array} \xrightarrow{\text{OH}^-} \begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{C} \\ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \ominus \end{array} $

* **A**: catálise ácida; **B**: catálise básica; **AC**: clivagem acílica; **AL**: clivagem alquílica.

A_{AC2} e **B_{AC2}** (mais comuns): **outros mecanismos somente em condições específicas**;

A_{AC1}: $\cong \text{S}_{\text{N}}1$; solução **ácida forte** (baixa Nuc); R altamente **impedidos** (2,4,6-trimetilbenzóico)
R com substituintes que **estabilizam o íon acílio**.

E1_{CB}: observado com R contendo **H- α ácido**; ocorre com a formação de um intermediário **ceteno**; observados na **hidrólise de cloretos de ácido**, catalisada por aminas;
comprovado por **incorporação de deutério** (CH_3OD) ao **carbono α** do produto.

Os mecanismos de Hidrólise de Ésteres II

Clivagem	Abreviação*	Mecanismo
Alquil-oxigênio	A_{AL}2	não observado
	B_{AL}2	
	A_{AL}1	
	B_{AL}1	

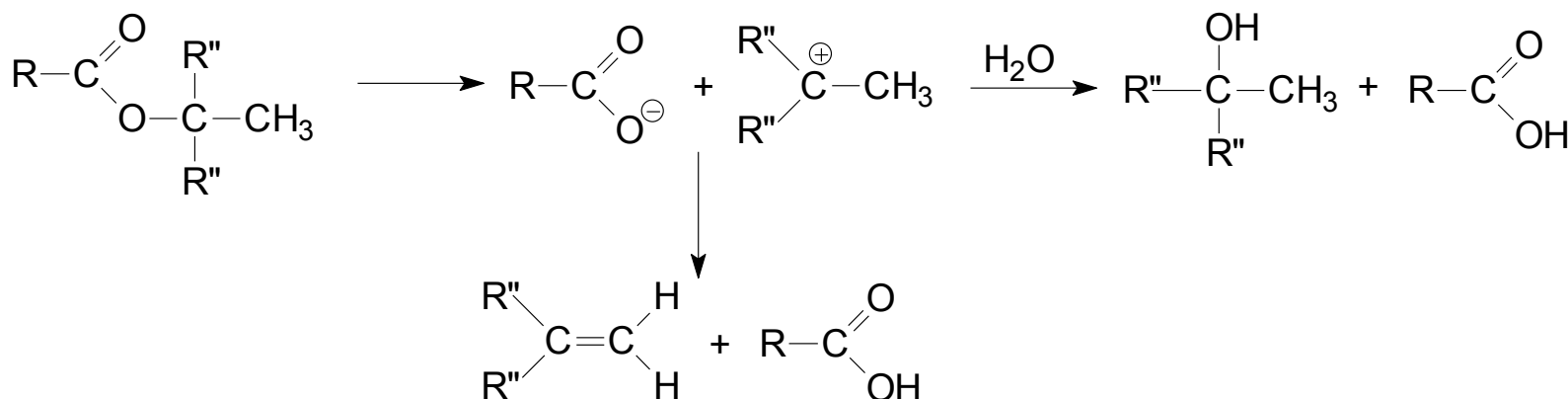
B_{AL}2: $\cong$ **S_N2** no carbono de R' (saturado); R muito **impedido** (2,4,6–tri-*t*-butilbenzoatos) e que não formam carbocátions estáveis (se não **BAL1**); observado na hidrólise de lactonas; confirmação: inversão de configuração no R'.

A_{AL}1: observado em condições **muito ácidas** e, com isso, de **baixa nucleofilicidade**; com R', que formam carbocátions estáveis (R': CR₃'', alílico, benzílico); com R impedidos (ataque nucleofílica dificultada); confirmação através da marcação com ¹⁸O, pela isomerização de R' e pela observação de alcenos, além do álcool esperado, como produtos.

B_{AL}1: *observado nas mesmas condições que o A_{AL}1*; soluções fracamente básicas e nucleofílicas de baixa nucleofilicidade; com restos R' que podem formar carbocátion estáveis.

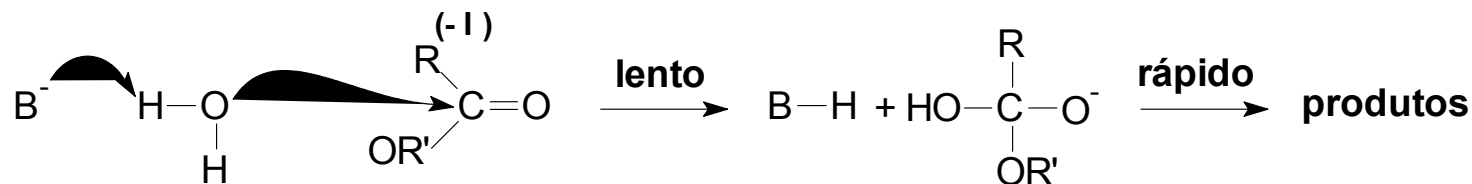
Os mecanismos de Hidrólise de Ésteres III

Formação de alkenos na hidrólise de éster pelo mecanismo $B_{AL}1$:



- a reação análoga pode ocorrer na $A_{AL}1$, após a protonação do éster;
- o álcool formado sofre **racemização**;
- podem ocorrer **rearranjos do carbocátion** (formação do álcool “rearranjado”).

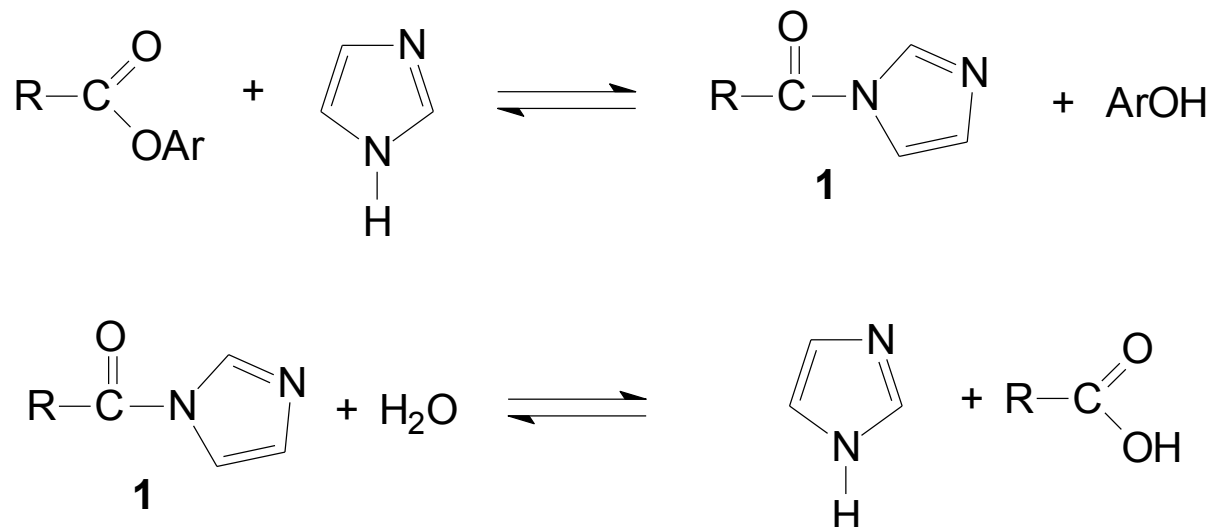
Em solução aquosa com ácidos e bases fortes ocorre, normalmente, **CAE** ou **CBE**:
Exceção: ésteres com **substituintes -I no R**, nos quais pode ocorrer **CBG**.



Os mecanismos de Hidrólise de Ésteres IV

Catálise Nucleofílica:

com aminas terciárias, imidazol e piridina.



- funciona com ésteres contendo **bons grupos de partida** (- OAr);
- o intermediário **1** precisa ser **mais reativo frente hidrólise** do que o éster;
- a amina deve reagir mais rapidamente com o éster do que a H_2O ;
- OR' (OAr) precisa ser um melhor grupo de partida (menos básico) que a amina;
- **evidentemente**, a catálise nucleofílica **não pode funcionar** com aminas **secundárias e primárias**. **porque ?**

Catálise nucleofílica com anions carboxilatos:

- envolve os anidridos correspondentes como intermediários.

Este tipo de catálise é importante na catálise intramolecular.

CATÁLISE INTRA-MOLECULAR

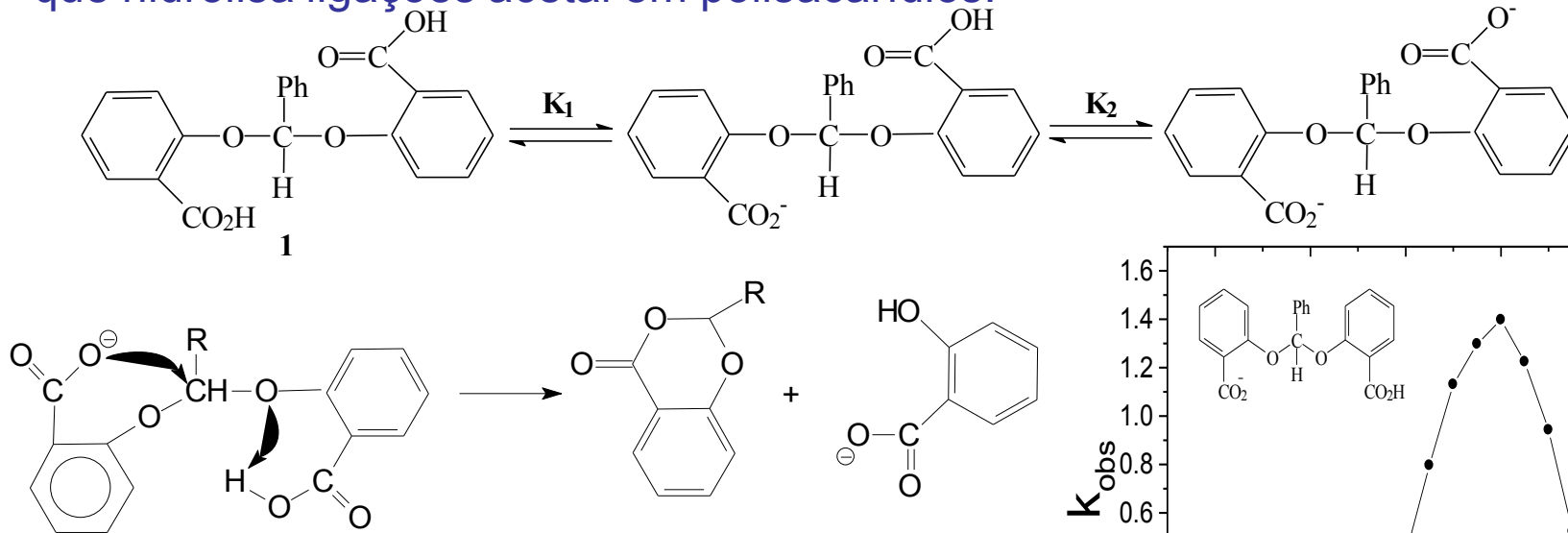
catalisador na mesma molécula:

eficiência muito maior

• fatores geométricos; fator entrópico; determinação da concentração efetiva;
(comparação com o sistema inter-molecular)

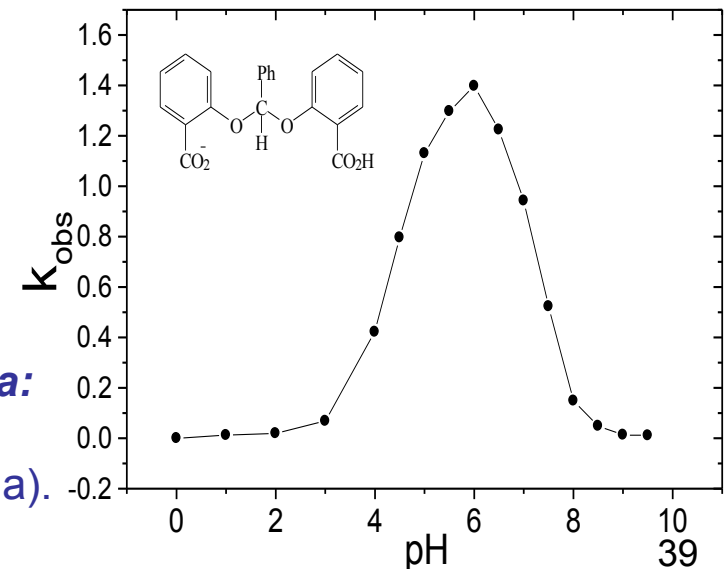
CAG Intramolecular na Hidrólise de Cetais / Acetais

• modelos para a **catálise enzimática** da “lysozyme”
que hidrolisa ligações acetal em polisacarídios.



forma mono-ionizada mais eficientemente hidrolisada:

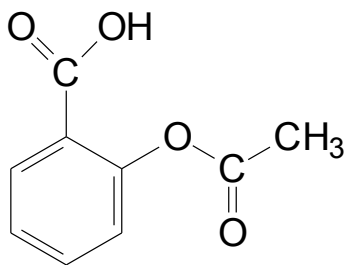
- catálise ácida geral pela carboxila (forma protonada);
- catálise nucleofílica pelo carboxilato (forma desprotonada).



Catálise Intramolecular na Hidrólise de Ésteres

(i) Derivados do ácido acetilssalicílico:

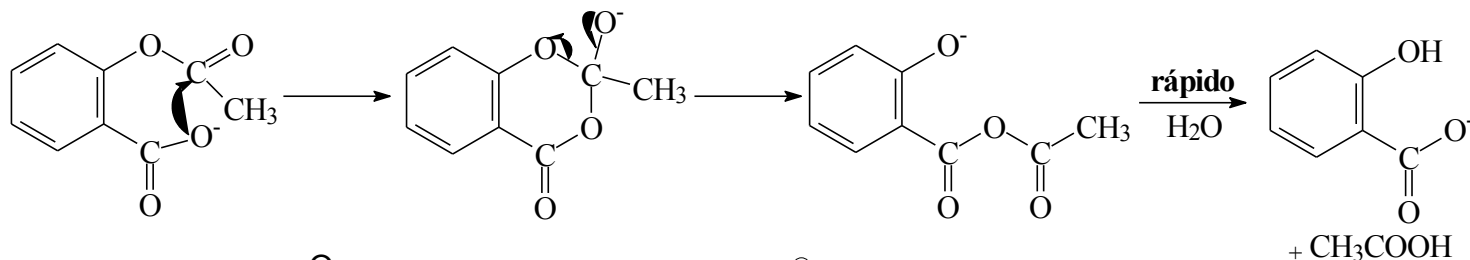
Estes derivados são muito estudados devido à importância biológica;



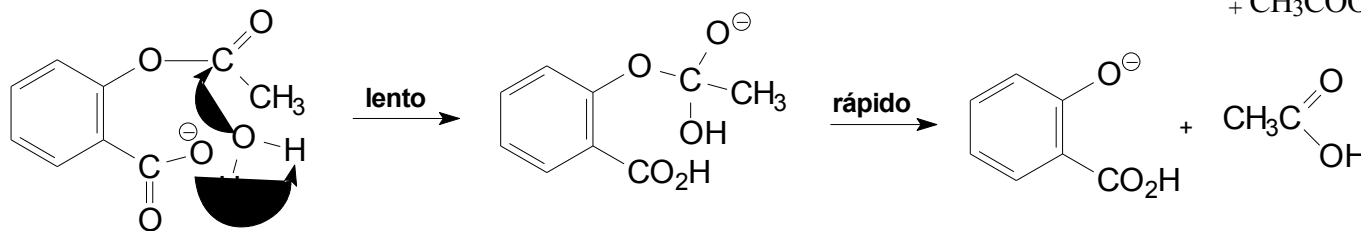
Possíveis mecanismos:

- Catálise nucleofílica;
- CBG** $\Rightarrow$ observada experimentalmente;
- CAG** do ataque de H_2O .

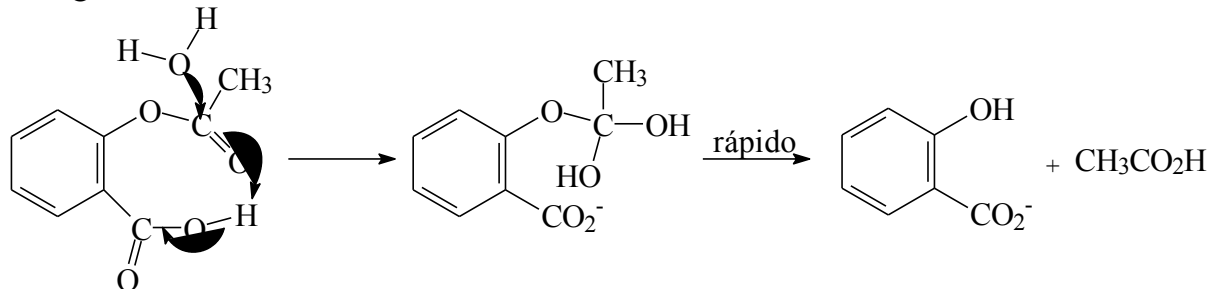
Catálise nucleofílica:



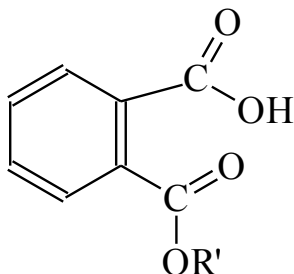
Catálise básica geral:



Catálise ácida geral:



(ii) *Mono esteres de ftalatos:*



. cat. nucleofílica com R' bons GP (dinitrofenil)

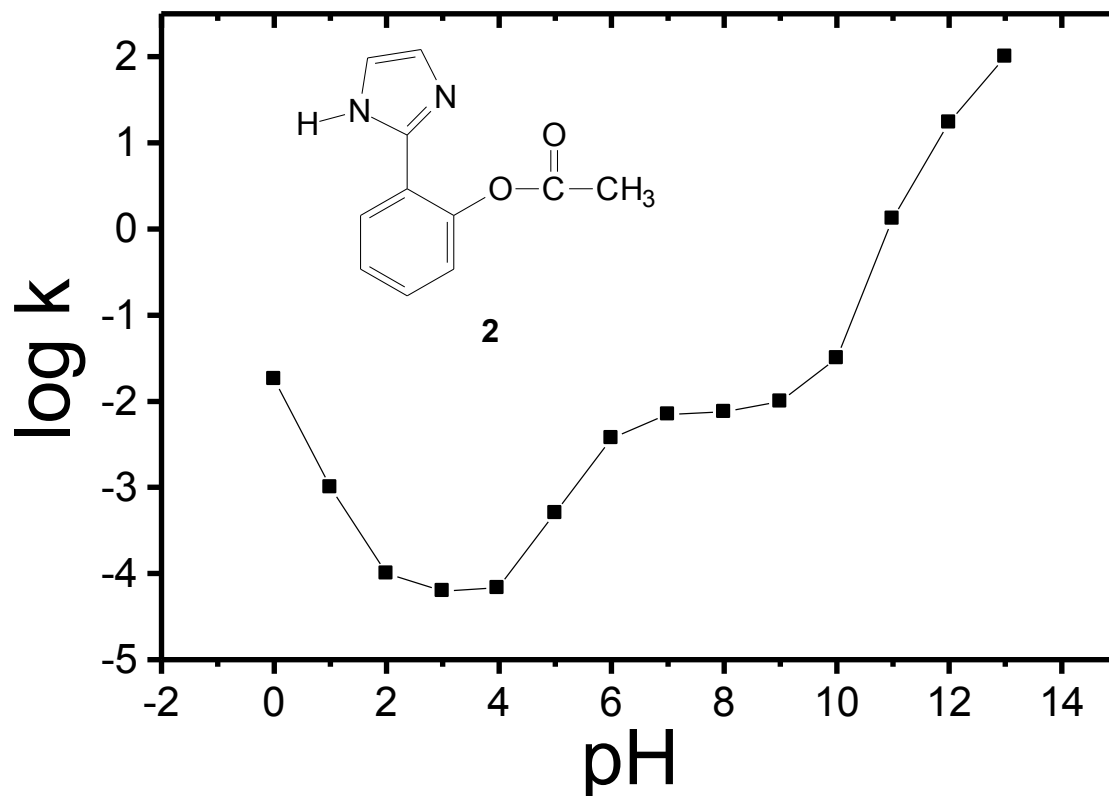
. resto CAG ou CBG

(iii) Catálise intra-molecular com nucleófilos de nitrogênio

- nestes casos, o nucleófilo de nitrogênio muito estudado é o ***imidazol***, que é contido no aminoácido ***histidina***, o qual faz parte do centro ativo de muitas ***enzimas hidrolíticas***;

- o composto **2** foi estudado como modelo de enzimas hidrolíticas

- os **perfils de pH** de **2** contém regiões onde o **k não depende do pH**; fato que indica a **ocorrência de catálise intra-molecular**;



pH 0 a 2:

$v \sim [H^+]$; CAE intermolecular

pH 2 a 4:

$v \neq pH$; CAG intramolecular

pH 4 a 6:

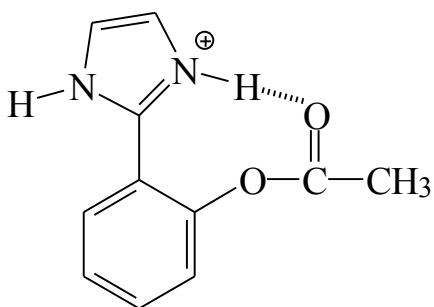
$v \sim pH$; pK_a de imidazol;

pH 6 a 9:

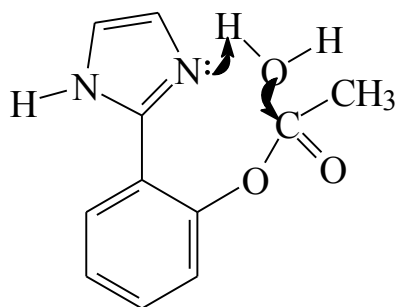
$v \neq pH$; CBG intramolecular

pH > 9:

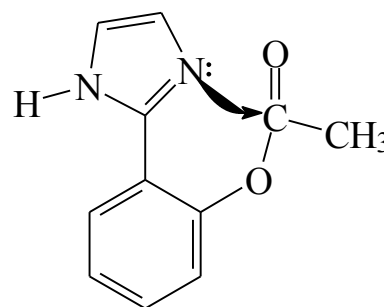
$v \sim [OH^-]$; CBE intermolecular



catálise ácida geral
CAG



catálise básica geral
CBG



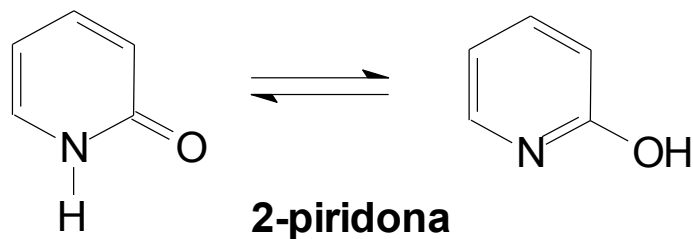
catálise nucleofílica

pH < 2 e pH > 9:

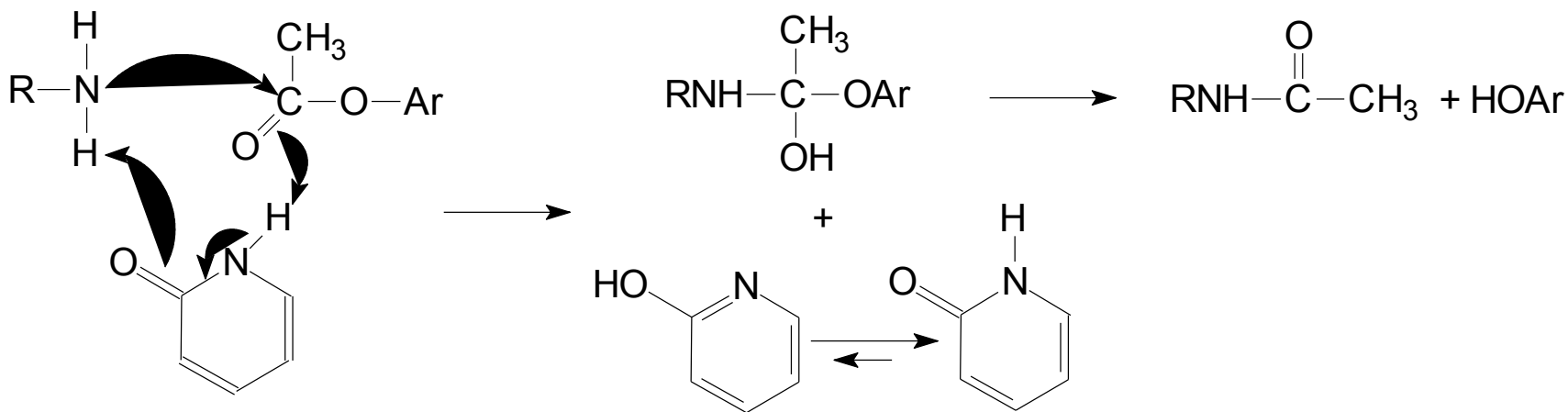
catálise específica intermolecular: $[H^+]$ ou $[OH^-]$ altos;
concorrência com a catálise intramolecular.

Catálise bifuncional

(i) Aminólise de ésteres catalisada por 2-piridona:

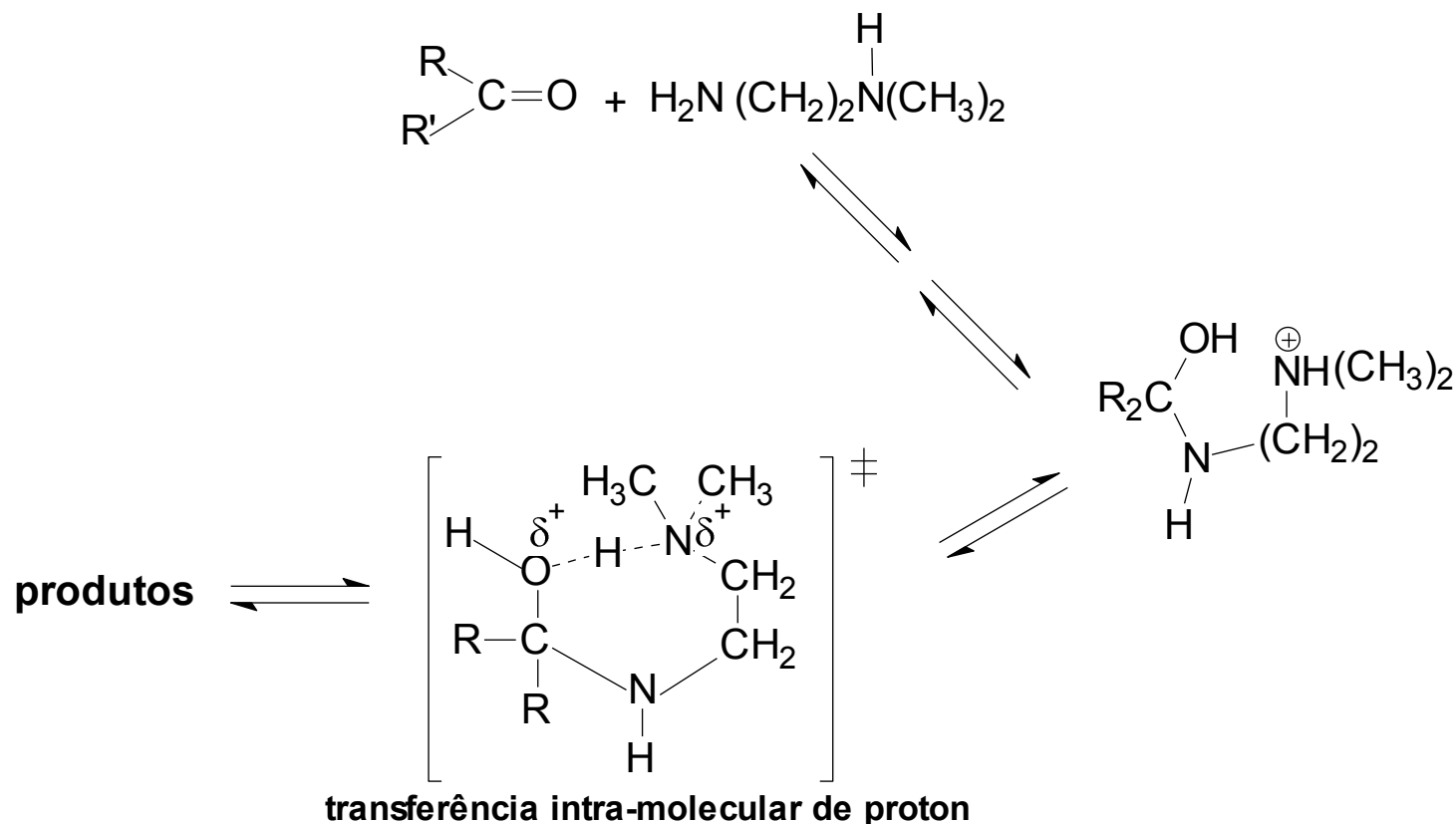


Mecanismo da catálise bifuncional com 2-piridona:



(ii) Formação de iminas com α,ω - DIAMINAS:

- etildiamina reage 1000 vezes mais rapidamente de que etilamina;



- o passo limitante neste caso é a des-hidratação, não o ataque nucleofílico da amina à carbonila;
- na transferência intramolecular de próton, o estado de transição é linear nas ligações O-H-N: com isso um anel de 7 é o ideal para este estado de transição.